

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61K 31/00

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 99/52514

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

21. Oktober 1999 (21.10.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/AT99/00093

- (22) Internationales Anmeldedatum:
- 14. April 1999 (14.04.99)

(30) Prioritätsdaten:

A 636/98

14. April 1998 (14.04.98)

AT

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US). ELI LILLY GES.MBH [AT/AT]; Barichgasse 40-42, A-1031 Wien (AT).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MARGREITER, Raimund [AT/AT]; Dorfplatz 27, A-6103 Reith b. Seefeld (AT). KONWALINKA, Günther [AT/AT]; Luis-Zuegg-Strasse 2, A-6020 Innsbruck (AT).
- (74) Anwälte: SCHWARZ, Albin usw.; Wipplingerstrasse 32/22, A-1010 Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, TR, UA, US, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

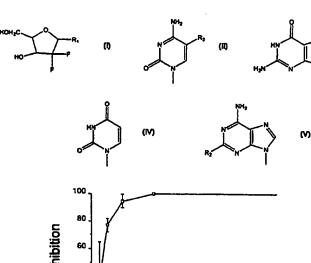
- (54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION
- (54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG

(57) Abstract

The invention relates to the use of a compound of formula (I), wherein R₁ is a base defined by one of the formulae (II), (III), (IV), (V), and R2 is hydrogen, C1-C4 alkyl, bromine, fluorine, chlorine or iodine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof to produce a medicament for immunosuppressive therapy of the human or animal body.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), worin R₁ eine durch eine der Formeln (II), (III), (IV), (V), definierte Base ist und R2 Wasserstoff, C1-C4 Alkyl, Brom, Fluor, Chlor oder Iod ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur immunsuppressiven Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers zur Verfügung.





dFdC-Konzentration (nM) dFdC-CONCENTRATION (nM)

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litanen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Paso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilica	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	iT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun	•••	Korea	PL	Polen		-
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
cz	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

BNSDOCID: <WO_____9952514A2_J_>

PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Gebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Arzneimitteltherapie und stellt die neue Verwendung von 2',2'-Difluornucleosiden zur Herstellung von Zusammensetzungen zur immunsuppressiven Therapie und neue pharmazeutische Zusammensetzungen und Produkte zur Behandlung des menschlichen und tierischen Körpers zur Verfügung.

Stand der Technik

Die Unterdrückung der Reaktivität des Immunsystems durch immunsuppressive Therapie ist von großer medizinischer Bedeutung bei der Verhütung der Abstoßung allogener Transplantate bei Transplantationspatienten und bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen. Im Laufe der vergangenen Jahre ist eine beschränkte Zahl neuer Medikamente, welche zur Anwendung in der immunsuppressiven Therapie geeignet sind, wie z.B. Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab und Rapamycin, entwickelt worden.

Nach wie vor besteht ein dringender Bedarf, wirksamere und besser verträgliche Methoden zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen und für die Verhütung der Abstoßung allogener Transplantate bei Transplantationspatienten zu entwickeln. Die vorliegende Erfindung ist daher bestrebt, neue pharmazeutische Zusammensetzungen und Produkte zur Verwendung in diesem Therapiegebiet bereitzustellen.

Es ist gezeigt worden, daß 2',2'-Difluornucleoside in vitro antivirale Wirkungen (US-Patent 4,808,614) und in Krebs-Standardscreeningtests onkolytische Aktivität entfalten (US Patent 5,464,826). Von diesen Verbindungen ist das 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin (Gemcitabin, dFdC) hinsichtlich seiner onkolytischen Aktivität umfassend untersucht worden (Kaye, J. Clin. Oncol. 12, 1527 (1994)). Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studien erhielt Gemcitabinhydrochlorid in über 50 Staaten die behördliche Zulassung zur Behandlung von nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und/oder Pankreaskarzinom. Weitere Studien zur Behandlung von Mamma-, Blasen- und Ovarialkarzinom mit Gemcitabin werden gegenwärtig durchgeführt.

KURZFASSUNG DER ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung einer Verbindung der Formel I

worin R₁ eine durch eine der Formeln

$$R_2$$
 R_2
 R_2
 R_2
 R_2
 R_3

definierte Base ist und R₂ Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, Brom, Fluor, Chlor oder Iod ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur immunsuppressiven Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers zur Verfügung.

Die vorliegende Erfindung ist ferner auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen bei Menschen und Tieren gerichtet.

Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Unterdrückung der Abstoßung von Transplantaten bei Menschen und Tieren, vorzugsweise zur Unterdrückung der Abstoßung von Knochenmarktransplantaten, Herztransplantaten, Hornhauttransplantaten,

Dünndarmtransplantaten, Lebertransplantaten, Lungentransplantaten, Pankreastransplantaten, Nierentransplantaten und Hauttransplantaten zur Verfügung.

Bei einem anderen Aspekt der Erfindung wird die Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit oder eines Zustands verwendet, welche(r) ausgewählt ist aus: Rosacea, Acrodermatitis continua, Aktinisches Retikuloid, AIDS, Alopezie, Alport-Syndrom, amyotrophische Lateralsklerose, Stomatitis aphthosa, Pure red cell aplasia, aplastische Anämie, Asthma, atopische Dermatitis, Autoimmun-Enteropathie, Behcet-Krankheit, bullöses Erythema exsudativum multiforme, bullöses Pemphigoid, Biliäre Zirrhose, Cornea-Schmelzsyndrom (engl.: corneal melting syndrome), Crohn-Krankheit, Dermatitis herpetiformis, Dermatomyositis, Diabetes mellitus, Duchenne-Form der Muskelatrophie, Ekzem, Epidermolysis bullosa, Erythema nodosum leprosum, familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose, Felty-Syndrom, Granuloma anulare, Grave-Ophthalmopathie, hämolytische Anämie, Hämophilie, Hepatitis, Ichthyosis, entzündliche Erkrankung des Darms (engl.: inflammatory bowel disease), interstitielle Cystitis, interstitielle Lungenkrankheit, Keratokonjunktivitis, Histiozytose der Langerhans-Zellen, T-Zell-Leukämien, B-Zell-Leukämien, Lymphome, Lichen planus, Makrophagenaktivierungssyndrom, Mooren-Ulcus, Morphaea, multiple Sklerose, Myasthenia gravis, Nephropathie, nephrotisches Syndrom, Pustulosis palmaris et plantaris, Pemphigus, persistierende Photosensibilität, Pityriasis rubra pilaris, Polymyositis, Psoriasis, Arthritis psoriatica, Lungenfibrose, Pyoderma gangraenosum, retikuläre erythematöse Mucinosis, Rheumatoide Arthritis, Sarkoidose, Skleritis, Sklerodermie, serpiginöse Choroiditis, Sjogren-Syndrom, Sprue, Sweet-Syndrom, Systemischer Lupus erythematodes, systemische Sklerose, Thrombozytopenie, Epidermolysis acuta toxica, Colitis ulcerosa, Uveitis, Weber-Christian-Krankheit, arzneimittelinduzierte Weber-Christian-Pannikulitis, Wegener-Klinger-Granulomatose.

Vorzugsweise wird 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin der Formel II

BNSDOCID: <WO 9952514A2 1 >

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als Verbindung für obige Verwendungen eingesetzt. Vorzugsweise ist das eingesetzte, pharmazeutisch anwendbare Salz das Hydrochlorid.

Die vorliegende Erfindung ist auch auf die Verwendung von Gemcitabinhydrochlorid in Kombination mit einem oder mehreren von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) gerichtet.

Pharmazeutische Zusammensetzungen in Dosiseinheitsform, welche von 1 bis 10 mg Gemcitabinhydrochlorid und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein Streckmittel oder ein Vehikel dafür umfassen, werden als ein weiterer Aspekt der Erfindung bereitgestellt.

Die vorliegende Erfindung stellt weiters pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung, welche eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, eines oder mehrere von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein Streckmittel oder ein Vehikel dafür umfassen.

Pharmazeutische Produkte, welche eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und eines oder mehrere von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) in Kombination zur gleichzeitigen, getrennten oder aufeinanderfolgenden Verwendung zur Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers enthalten, werden als noch ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung zur Verfügung gestellt.

Vorzugsweise wird 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin der Formel II oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als Verbindung für die pharmazeutischen Zusammensetzungen und pharmazeutischen Produkte der vorliegenden Erfindung eingesetzt. Vorzugsweise ist das eingesetzte, pharmazeutisch anwendbare Salz das Hydrochlorid.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Die bei der vorliegenden Erfindung eingesetzten Verbindungen der Formel I (2',2'-Difluornucleoside) werden vorzugsweise durch Umsetzen eines D-Glyceraldehydketonids mit einem C₁-C₄ Alkylbromdifluoracetat zur Bildung eines Alkyl-3-dioxolanyl-2,2-difluor-3-hydroxypropionats hergestellt. Das Hydroxypropionat wird dann zu einem Lacton hydrolysiert, welches geschützt und reduziert wird, um ein 2-Desoxy-2,2-difluorribose- oder -xylose-Derivat zu ergeben. Die Hydroxygruppe dieser Verbindung wird mit einer austretenden Gruppe versehen, und das resultierende Kohlenhydrat wird mit einer geeigneten Base gekoppelt. Das resultierende geschützte Nucleosid wird schließlich entschützt, um eine Verbindung zur Verwendung bei der vorliegenden Erfindung zu liefern. Einzelheiten eines Verfahrens zur Herstellung solcher Verbindungen zur Verwendung bei der vorliegenden Erfindung sind im US-Patent 5,464,826 beschrieben, welches hierin durch Bezugnahme aufgenommen ist.

Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin and Corticosteroide sind kommerziell erhältlich.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen und Produkte der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Formulierungen, welche den Wirkstoff (Verbindung der Formel I) und einen pharmazeutischen Träger, Streckmittel oder Vehikel dafür umfassen. Die Formulierung der Zusammensetzungen und Produkte ist konventionell und folgt den üblichen Praktiken pharmazeutischer Chemiker.

Der Wirkstoff wird in der Formulierung im Bereich von 1 Gew.-% bis 90 Gew.-% enthalten sein. Der Wirkstoff wird üblicherweise mit einem Träger vermischt sein oder durch einen Träger verdünnt sein oder in einem Träger, welcher in Form einer Kapsel, eines Sachets, Papiers oder eines andereren Behältnisses vorliegen kann, eingeschlossen sein. Wenn der Träger als Streckmittel dient, kann er ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, welches als Vehikel, Arzneistoffträger oder Medium für den Wirkstoff fungiert. Die Zusammensetzungen und Produkte können daher in Form von Tabletten, Pillen, Pulvern, Pastillen, Sachets, Kachets, Elixieren, Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Sirups, Aerosolen (als Feststoff oder in einem flüssigen Medium), Salben, welche beispielsweise bis zu 10 Gew.-% des Wirkstoffes enthalten, Weich- und Hartgelatinekapseln, Suppositorien, sterilen injizierbaren Lösungen und sterilen abbgepackten Pulvern vorliegen.

Einige Beispiele für geeignete Träger, Vehikel und Streckmittel sind beispielsweise Lactose, Dextrose, Saccharose, Sorbitol, Mannitol, Stärken, Gummiarabikum, Calcium-phosphat, Alginate, Tragant, Gelatine, Calciumsilicat, mikrokristalline Cellulose, Polyvinyl-pyrrolidon, Cellulose, Wasser, Sirup, Methylcellulose, Methyl- und Propylhydroxybenzoate, Talk, Magnesiumstearat und Mineralöl. Die Formulierungen können zusätzlich Gleitmittel, Benetzungsmittel, Emulgier- und Suspendiermittel, Konservierungsmittel, Süßstoffe oder Aromastoffe einschließen. Die Zusammensetzungen und Produkte der Erfindung können durch Anwendung bekannter Methoden so formuliert werden, daß sie eine rasche oder Depot-Freisetzung des Wirkstoffes nach Verabreichung an den Patienten oder das Tier bereitstellen.

Die Zusammensetzungen und Produkte werden vorzugsweise in einer Dosiseinheitsform formuliert, wobei jede Dosis von etwa 0,1 bis etwa 100 mg des Wirkstoffes enthält. Der Begriff "Dosiseinheitsform" bezieht sich auf physikalisch getrennte Einheiten, welche als Dosiseinheiten für Menschen und andere Säugetiere geeignet sind, wobei jede Einheit eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff, welche daraufhin berechnet ist, die gewünschte therapeutische Wirkung hervorzurufen, in Verbindung mit einem geeigneten pharmazeutischen Träger enthält.

Wenn der Wirkstoff Gemcitabinhydrochlorid ist, reicht die Dosiseinheit vorzugsweise von etwa 0,5 bis etwa 25 mg und stärker bevorzugt von etwa 1 mg bis etwa 15 mg. Es ist besonders bevorzugt, daß die Dosiseinheit von Gemcitabinhydrochlorid von etwa 1 bis etwa 10 mg und am meisten bevorzugt von etwa 2 mg bis etwa 5 mg reicht.

Die folgenden Formulierungsbeispiele stellen spezifische pharmazeutische Formulierungen dar, für welche als Wirkstoff teilweise Gemcitabinhydrochlorid eingesetzt wird. Für die Formulierungen kann als Wirkstoff jede Verbindung der Formel I eingesetzt werden. Die Beispiele dienen nur der Veranschaulichung und sollen den Bereich der Erfindung in keiner Weise einschränken.

Formulierung 1

Hartgelatinekapseln werden unter Verwendung der folgenden Bestandteile hergestellt, wobei "Wirkstoff" eine Verbindung der Formel I ist:

Managa (ma/Vangal)

	Menge (mg/Kapsel)
Wirkstoff	25
Getrocknete Stärke	425
Magnesiumstearat	10

Die oben angeführten Bestandteile werden gemischt und in Mengen zu 460 mg in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Formulierung 2

Eine Tablettenformulierung wird unter Verwendung der unten angeführten Bestandteile hergestellt:

	Menge (mg/Tablette)
Wirkstoff	2
Mikrokristalline Cellulose	500
Siliciumdioxid (abgeraucht)	10
Sterarinsäure	. 8

Die Bestandteile werden vermischt und gepreßt, um Tabletten mit einem Gewicht von jeweils 520 mg zu bilden

Formulierung 3

Eine Aerosollösung wird hergestellt, welche die folgenden Bestandteile enthält:

	Gewichts-%
Wirkstoff	0.10
Ethanol	29.90
Treibmittel 22 (Chlordifluormethan)	70.00

Der Wirkstoff wird mit Ethanol gemischt, und das Gemisch wird einem Teil des Treibmittels 22 zugesetzt, auf -30°C gekühlt und in eine Abfülleinrichtung überführt. Die erforderliche Menge wird dann in einen Edelstahlbehälter eingebracht und mit dem Rest des Treibmittels verdünnt. Dann werden die Ventileinheiten am Behälter montiert.

Formulierung 4

Tabletten, welche jeweils 5 mg Wirkstoff enthalten, sind wie folgt zusammengesetzt:

Wirkstoff	5 mg
Stärke	75 mg
Mikrokristalline Cellulose	58 mg
Polyvinylpyrrolidon (als 10%ige Lösung in Wasser)	5 mg
Natriumcarboxymethylstärke	5.5 mg
Magnesiumstearat	0.5mg
Talk	1 mg

Der Wirkstoff, Stärke und Cellulose werden durch ein Sieb Nr. 45 mesh U.S. passiert und gründlich vermischt. Die Polyvinylpyrrolidonlösung wird mit den resultierenden Pulvern vermischt, welche dann durch ein Sieb Nr. 14 mesh U.S. passiert werden. Die so produzierten Granula werden bei 50°-60°C getrocknet und durch ein Sieb Nr. 18 mesh U.S. passiert. Dann werden die Natriumcarboxymethylstärke, Magnesiumstearat und Talk, welche vorher durch ein Sieb Nr. 60 mesh U.S. passiert worden sind, den Granula zugesetzt, welche nach dem Mischen in einer Tablettenmaschine verpreßt werden, um Tabletten mit einem Gewicht von jeweils 150 mg zu ergeben.

Formulierung 5

Kapseln, welche jeweils 0,5 mg Wirkstoff enthalten, werden wie folgt hergestellt:

Wirkstoff	0.5 mg
Stärke	98.5 mg
Mikrokristalline Cellulose	98.5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

Der Wirkstoff, Cellulose, Stärke und Magnesiumstearat werden vermischt, durch ein Sieb Nr. 45 mesh U.S. passiert und in Mengen zu 200 mg in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Formulierung 6

Suppositorien, welche jeweils 0,1 mg Wirkstoff enthalten, werden wie folgt hergestellt:

Wirkstoff	0.1 mg
Glyceride gesättigter Fettsäuren auf	2 g

Der Wirkstoff wird durch ein Sieb Nr. 60 mesh U.S. passiert und in den vorher unter Anwendung der minimal notwendigen Erwärmung geschmolzenen Glyceriden gesättigter Fettsäuren suspendiert. Das Gemisch wird dann in eine Suppositoriumsform mit einer nominellen Kapazität von 2 g gegossen und abkühlen gelassen.

Formulierung 7

Suspensionen, welche jeweils 10 mg Wirkstoff pro 5-ml-Dosis enthalten, werden wie folgt hergestellt:

Wirkstoff	10 mg
Natriumcarboxymethylcellulose	50 mg
Sirup	1.25 ml
Benzoesäurelösung	0.10 ml
Aroma	q.v.
Farbe	q.v.
Gereinigtes Wasser auf	5 ml

Der Wirkstoff wird durch ein Sieb Nr. 45 mesh U.S. passiert und mit der Natriumcarboxymethylcellulose und Sirup gemischt, um eine glatte Paste zu bilden. Die Benzoesäurelösung, Aroma und Farbe werden mit einem Teil des Wassers verdünnt und unter Rühren zugesetzt. Dann wird ausreichend Wasser zugesetzt, um das benötigte Volumen zu erzielen.

Intravenöse Formulierungen werden wie folgt hergestellt:

Formulierung 8	
Gemcitabin-HCl	0.1 mg
Isotone Kochsalzlösung	1000 ml

Formulierung 9	
Gemcitabin-HCl	0.5 mg
Isotone Kochsalzlösung	1000 ml

Formulierung 10	
Gemcitabin-HCl	1.0 mg
Isotone Kochsalzlösung	1000 ml

Formulerung II	
Gemcitabin-HCl	5 mg
Isotone Kochsalzlösung	1000 ml

Isotone Kochsalzlösung	1000 ml
Formulierung 12	
Gemcitabin-HCl	10 mg
Isotone Kochsalzlösung	1000 ml

Formulierung 13

Gemcitabin-HCl 15 mg Isotone Kochsalzlösung 1000 ml

Formulierung 14

Gemcitabin-HCl 25 mg Isotone Kochsalzlösung 1000 ml

Die Lösung der oben angeführten Bestandteile wird intravenös mit einer Geschwindigkeit von beispielsweise 1 ml/Minute verabreicht.

Die Zusammensetzungen und Produkte der Erfindung können dem menschlichen oder tierischen Körper auf verschiedenen Wegen, einschließlich des oralen, rektalen, transdermalen, subkutanen, intravenösen, intramuskulären oder intranasalen Wegs, verabreicht werden. Wenn der Wirkstoff Gemcitabinhydrochlorid ist, wird es vorzugsweise über den IV-Weg verabreicht.

Die Tagesdosen werden normalerweise in einem Bereich von etwa 0,01 bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht (KG) - als Einzeldosis oder geteilte Dosen - liegen. Vorzugsweise reichen die Tagesdosen von etwa 0.025 bis etwa 5 mg/kg und am meisten bevorzugt von etwa 0.05 bis 0.25 mg/kg. Es wird jedoch verstanden werden, daß die tatsächlich verabreichte Menge einer Verbindung durch einen Arzt im Lichte der relevanten Begleitumstände, welche den zu behandelnden Zustand, die besondere zu verabreichende Verbindung, den gewählten Verabreichungsweg, das Alter, Gewicht und Ansprechen des einzelnen Patienten und den Schweregrad der Symptome des Patienten einschließen, bestimmt werden wird, und die oben angeführten Dosierungsbereiche sollen daher den Bereich der Erfindung in keiner Weise beschränken.

Die immunsuppressive Wirkung einer repräsentativen Verbindung der Formel I, 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin (Gemcitabin, dFdC), wurde durch die unten beschriebenen in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen gezeigt. Die Verwendung von dFdC stellt lediglich eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung dar, und soll den Bereich der Erfindung in keiner Hinsicht beschränken und auch nicht so ausgelegt werden.

dFdC ist ein Pyrimidinantimetabolit mit antineoplastischer Aktivität gegen eine große Zahl solider Tumoren, einschließlich des metastasierten Prankreaskarzinoms, des nicht-

kleinzelligen Bronchialkarzinoms, des Ovarial- und des Mammakarzinoms (Kaye, J. Clin. Oncol. 12, 1527 (1994)). Es ist ein Desoxycytidin-Analog, welches bei Eintritt in die Zelle durch Desoxycytidinkinase schrittweise zum entsprechenden Di- und Triphosphat als Endprodukt phosphoryliert wird (Plunkett et al., Nucleosides Nucleotides 8, 775 (1989)). Als Hauptmechanismus wird der Einbau des dFdC-Triphosphates in DNA angenommen, da er die Inhibierung der DNA-Synthese und den Zelltod bewirkt.

Mehrere Phase-I-Studien wurden mit dFdC als Antitumormittel durchgeführt, und die meiste Erfahrung wurde bei Phase-II-Studien mit der wöchentlichen Verabreichung gewonnen (Kaye, J. Clin. Oncol. 12, 1527 (1994)). Bei diesem Behandlungsschema wird dFdC über 30 Minuten intravenös einmal pro Woche für 3 Wochen verabreicht, gefolgt von einer einwöchigen Ruhepause. Es wird berichtet, daß diese Art der Verabreichung eine Knochenmarksuppression mit schweren Infektionen (WHO-Grad III/IV) bei weniger als 1% der Patienten hervorruft. Sogar nach wiederholten Verabreichungen von dFdC wurde keine signifikante Reduktion der CD4+- and CD8+-Lymphozytenuntergruppen, d.h. keine signifikante Immunsuppression, gefunden (Dalkeler et al., Anti-Cancer Drugs 8, 643 (1997)). Dagegen ist die Behandlung niedrigmaligner Lymphome mit einem Purinanalog wie 2-Chlordesoxyadenosin (Cladribin, 2-CdA) mit einem (Täglich x 5)-Schema mit einer schweren Suppression der CD4+-Lymphozyten für mehr als 12 Monate verbunden (Seymour et al., Blood 83, 2906 (1994)).

Phase-I-Studien, bei welchen dFdC mit einem (Täglich x 5)-Schema bei einem Dosierungsniveau von 9 mg/m² untersucht wurde, bewirkten ein signifikantes Ausmaß an nicht-hämatologischer Toxizität, einschließlich sporadischem Fieber und schwerer Hypertonie (O'Rourke et al., Eur. J. Cancer 30A, 417 (1994)). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde dieses Schema nicht für eine weitere Evaluierung empfohlen. Messungen der intrazellulären dFdC-Akkumulation nach täglicher Verabreichung niedriger Dosen und deren Effekt auf immunkompetente Zellen sind bisher nicht durchgeführt worden.

Zum Zwecke der vorliegenden Erfindung wurde die immunsuppressive Wirkung von dFdC bewertet, indem der in-vitro-Effekt von dFdC auf Lymphozyten unter Verwendung des Lymphozyten-Koloniewachstumstests und die Wirkung von dFdC in einem Ratten-Herztransplantationsmodell untersucht wurden.

- Wirkung von dFdC auf die Koloniebildung von T-Lymphozyten

dFdC ist kommerziell erhältlich. Es ist bekannt, daß die Interferenz von Arzneimitteln mit dem Koloniebildungsvermögen aktivierter T-Lymphozyten ein akzeptables Instrument ist, um lymphozytotoxische Wirkungen aufzuzeigen (Aye, *Blood* 58, 1043 (1981)). Daher wurden mononukleäre Zellen aus peripherem Blut (PBMC) mit Phytohämagglutinin (PHA) und verschiedenen dFdC-Konzentrationen im von Petzer et al., *Blood* 78, 2583 (1991) beschriebenen Mikroagar-Kultursystem kultiviert. Die PBMC wurden in Iscove-Medium, das 20% fötales Kalbsserum und 0,3% Agar enthielt, suspendiert. Anschließend wurden 250-μl-Teilmengen dieser Suspension, welche 2 x 10⁵ PBMC enthielten, auf Gewebskulturplatten mit Vielfachmulden ausplattiert. Der Agar wurde bei Raumtemperatur erstarren gelassen und dann mit 250 μl Medium, das 0.5% PHA and 0.5% 2-Mercaptoethanol (1 x 10⁻⁴ mol/l Endkonzentrationen) enthielt, überlagert. Die Kulturen wurden bei 37°C in einer 5% CO₂ enthaltenden vollbefeuchteten Atmosphäre inkublert und die Kolonien wurden unter Verwendung eines umgekehrten Mikroskops nach 7 Tagen Inkubation gezählt.

Wie in Fig. 1 gezeigt, wird die PHA-induzierte Lymphozytenproliferation durch dFdC in dosisabhängiger Weise gehemmt, wobei eine 50%ige Hemmung bei einer Konzentration von 3.25 ± 0.9 nmol/l auftritt.

- Wirkungen von dFdC im Ratten-Herztransplantationsmodell

Durch Inzucht erzeugte männliche LEWIS-(LEW)-Ratten und Brown-Norway-(BN)-Ratten mit einem Gewicht von 200-270 g wurden vom "Zentralinstitut für Versuchstierzucht", Hannover, Deutschland, erhalten. Heterotope Herztransplantate wurden unter Verwendung mikrochirurgischer Techniken, wie von Schmid et al., Eur. Surg. Res. 30, 61 (1998) beschrieben, durchgeführt. Postoperativ wurde allen Tieren Wasser und Ratten-Standardernährung nach Belieben verabreicht.

dFdC wurde subkutan einmal täglich über 50 aufeinanderfolgende Tage verabreicht, wobei unmittelbar nach dem chirurgischen Eingriff begonnen wurde. Die Tagesdosen (Zahl der Tiere pro Gruppe) betrugen 25 (n=6), 50 (n=5), 75 (n=6), 100 (n=6), 125 (n=6), 150 (n=6), 300 (n=6), 600 (n=2) oder 6000 (n=1) μg/kg Körpergewicht (KG). Die Kontrollgruppe (n=8) erhielt keine Behandlung.

Die Schlagaktivität der Herztransplantate wurde durch tägliche Palpation bestimmt. Wenn die Herztransplantate zu schlagen aufhörten, wurden die Tiere durch eine Überdosis Äther getötet

und die Herzen und alle lebenswichtigen Organe für Histologiezwecke entnommen. Multiple Schnitte des linken Ventrikels des Transplantats und jedes nativen Organs wurden mit 4%igem gepufferten Formalin fixiert. In Paraffin eingebettete Proben wurden in 5 µm dicke Schnitte geschnitten und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Die Präparate wurden von einem gegenüber der Studie geblindeten Pathologen beurteilt, und die Abstoßung wurde gemäß den ISHT-Kriterien eingestuft (Billingham et al., J. Heart Transplant 9, 587 (1990)).

Die Wirkungen von dFdC im Ratten-Herztransplantationsmodell sind in Tabelle 1 gezeigt. Die Ergebnisse sind als Transplantatüberlebenszeit in Tagen für die verschiedenen dFdC-Dosisgruppen und die Kontrollgruppe, welche keine dFdC-Behandlung erhielt, dargestellt.

Eine dosisabhängige Leukopenie trat bei allen Tieren aller Gruppen auf und war bei Tieren, die weniger als 150 µg/kg dFdC erhalten hatten, reversibel.

Tabelle 1

dFdC-Dosis	Transplantatüberlebenszeit	Transplantatabstoßung
(μg/kg/Tag)	(Tage)	
Unbehandelte Kontrollen	7.1	Grad IV
25	7.3	Grad IV
50	9.2	Grad IV
75	15.7	Grad IV
100	152.8	Grad IV
125	144.2	Grad IV
150	41.5	Keine
300	16.0	Keine
600	10.5	Keine
6000	4.0	Keine

Die Ergebnisse der oben dargestellten Studien zeigen erstmals eine bemerkenswerte immunsuppressive Wirksamkeit von dFdC. Die Transplantatüberlebenszeit war bei allen Tieren, welchen zwischen 75 und 600 μg/kg KG des Arzneimittels verabreicht worden war, im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren verlängert. Die längste Überlebenszeit wurde mit 100 bis 125 μg/kg KG erzielt. Mehr als 125 μg/kg KG bewirkten eine Überlimmunsuppression und irreversible Knochenmarktoxizität.

Die durch die oben angeführten Ergebnisse gezeigte wirksame immunsuppressive dFdC-Dosis ist überraschenderweise viel niedriger, als im Hinblick auf die bei der Behandlung maligner Erkrankungen benötigten Dosen des Arzneimittels zu erwarten gewesen wäre.

Patentansprüche:

1. Verwendung einer Verbindung der Formel I

$$HOH_2C$$
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1
 R_1

worin R₁ eine durch eine der Formeln

definierte Base ist und R₂ Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, Brom, Fluor, Chlor oder Iod ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur immunsuppressiven Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers.

- 2. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen bei Menschen und Tieren.
- 3. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Unterdrückung der Abstoßung von Transplantaten bei Menschen und Tieren.
- 4. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit oder eines Zustands, welche(r) ausgewählt ist aus: Rosacea, Acrodermatitis

continua, Aktinisches Retikuloid, AIDS, Alopezie, Alport-Syndrom, amyotrophische Lateralsklerose, Stomatitis aphthosa, Pure red cell aplasia, aplastische Anämie, Asthma, atopische Dermatitis, Autoimmun-Enteropathie, Behcet-Krankheit, bullöses Erythema exsudativum multiforme, bullöses Pemphigoid, Biliäre Zirrhose, Cornea-Schmelzsyndrom (engl.: corneal melting syndrome), Crohn-Krankheit, Dermatitis herpetiformis, Dermatomyositis, Diabetes mellitus, Duchenne-Form der Muskelatrophie, Ekzem, Epidermolysis bullosa, Erythema nodosum leprosum, familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose, Felty-Syndrom, Granuloma anulare, Grave-Ophthalmopathie, hämolytische Anämie, Hämophilie, Hepatitis, Ichthyosis, entzündliche Erkrankung des Darms (engl.: inflammatory bowel disease), interstitielle Cystitis, interstitielle Lungenkrankheit, Keratokonjunktivitis, Histiozytose der Langerhans-Zellen, T-Zell-Leukämien, B-Zell-Leukämien, Lymphome, Lichen planus, Makrophagenaktivierungssyndrom, Mooren-Ulcus, Morphaea, multiple Sklerose, Myasthenia gravis, Nephropathie, nephrotisches Syndrom, Pustulosis palmaris et plantaris, Pemphigus, persistierende Photosensibilität, Pityriasis rubra pilaris, Polymyositis, Psoriasis, Arthritis psoriatica, Lungenfibrose, Pyoderma gangraenosum, retikuläre erythematöse Mucinosis, Rheumatoide Arthritis, Sarkoidose, Skleritis, Sklerodermie, serpiginöse Choroiditis, Sjogren-Syndrom, Sprue, Sweet-Syndrom, Systemischer Lupus erythematodes, systemische Sklerose, Thrombozytopenie, Epidermolysis acuta toxica, Colitis ulcerosa, Uveitis, Weber-Christian-Krankheit, arzneimittelinduzierte Weber-Christian-Pannikulitis, Wegener-Klinger-Granulomatose.

- 5. Verwendung gemäß Anspruch 3 zur Unterdrückung der Abstoßung von Knochenmarktransplantaten, Herztransplantaten, Hornhauttransplantaten, Dünndarmtransplantaten, Lebertransplantaten, Lungentransplantaten, Pankreastransplantaten, Nierentransplantaten und Hauttransplantaten.
- 6. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Verbindung der Formel I 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin der Formel II

$$NH_2$$
 NH_2
 NH_2

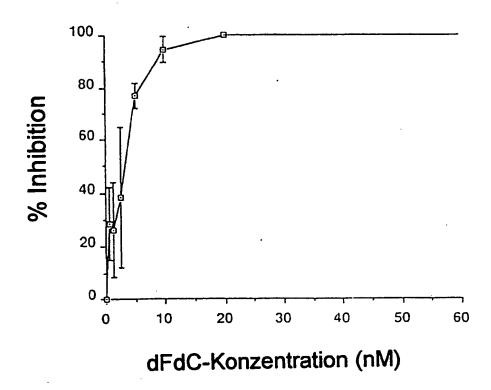
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

- 7. Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz das Hydrochlorid ist.
- 8. Verwendung gemäß Anspruch 7, wobei das Gemcitabinhydrochlorid mit einem oder mehreren von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) kombiniert ist.
- 9. Pharmazeutische Zusammensetzung in Dosiseinheitsform, welche von 1 bis 10 mg Gemcitabinhydrochlorid und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein Streckmittel oder ein Vehikel dafür umfaßt.
- 10. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche umfaßt:
- eine Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,
- eines oder mehrere von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab,
 Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) und
- einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein Streckmittel oder ein Vehikel dafür.
- 11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 10, worin die Verbindung der Formel I 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin der in Anspruch 6 genannten Formel II oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.
- 12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, worin das pharmazeutisch annehmbare Salz das Hydrochlorid ist.
- 13. Pharmazeutisches Produkt, welches eine Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und eines oder mehrere von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) in Kombination zur gleichzeitigen, getrennten oder aufeinanderfolgenden Verwendung bei der Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers enthält.

11.

- 14. Pharmazeutisches Produkt gemäß Anspruch 13, worin die Verbindung der Formel I 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin der in Anspruch 6 genannten Formel II oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.
- 15. Pharmazeutisches Produkt gemäß Anspruch 14, worin das pharmazeutisch annehmbare Salz das Hydrochlorid ist.

Fig. 1



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro



Internationales Büro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61K 31/70

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 99/52514

A3

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

21. Oktober 1999 (21.10.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/AT99/00093

(22) Internationales Anmeldedatum:

14. April 1999 (14,04,99)

(30) Prioritätsdaten:

A 636/98

14. April 1998 (14.04.98)

AT

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US). ELI LILLY GES.MBH [AT/AT]; Barichgasse 40-42, A-1031 Wien (AT).

, , ,

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MARGREITER, Raimund [AT/AT]; Dorfplatz 27, A-6103 Reith b. Seefeld (AT). KONWALINKA, Günther [AT/AT]; Luis-Zuegg-Strasse 2, A-6020 Innsbruck (AT).

(74) Anwälte: SCHWARZ, Albin usw.; Wipplingerstrasse 32/22, A-1010 Wien (AT). (81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, TR, UA, US, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

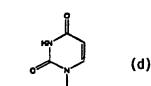
Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 6. Juli 2000 (06.07.00)

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND COMBINATION PREPARATION FOR IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG UND KOMBINATIONSPRÄPARATE ZUR IMMUNOSUPPRESSI-VEN THERAPIE



(c)

(57) Abstract

The invention relates to the use of a compound of formula (I), wherein R_1 is a base defined by one of the formulae (a), (b), (c) and (d), and R_2 is hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, bromine, fluorine, chlorine or iodine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for producing a medicament for immunosuppressive therapy of the human or animal body. The invention also relates to combination preparations with cyclosporine A, tacrolismus, mycophenolatemofetil, daclizumab, rapamycin and/or one or more corticosteroids

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I), worin R₁ eine durch eine der Formeln (a), (b), (c), oder (d), definierte Base ist und R₂Wasserstoff, C₁-C₄ Alkyl, Brom, Fluor, Chlor oder Iod ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur immunsuppressiven Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers zur Verfügung. Weiterhin werden kombinationspräparate mit Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und/oder einem oder mehreren Corticosteroid(en) beassprucht.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

		720	One-le-	LS	Landha	SI	Slowenien
AL	Albanien	ES	Spanien		Lesotho	SK	Slowakei
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen		
AT	Osterreich	FR	Prankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑŲ	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GB	Georgiea	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	zw	Zimbabwe
СМ	Kamerun		Kórea	PL	Polcn		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
Cυ	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		•
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	u	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapor		
•							

in itional Application No PCT/AT 99/00093

A. CLASS IPC 6	AFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/70		
According t	to International Patent Classification (IPC) or to both national class	sification and IPC	
	SEARCHED		
Minimum d IPC 6	locumentation searched (classification system followed by classif A61K	ication aymbols)	·
Documente	ation searched other than minimum documentation to the extent t	hat such documents are included in the fields se	erched
Electronic (data base consulted during the international search (name of dat	a base and, where practical, search terms used	,
C. DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of th	e relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 345 751 A (MERRELL DOW PH/ 13 December 1989 (1989-12-13) abstract page 2, line 1 -page 6, line 2: 1-6; table 1		1,2,4,6, 7
		·	·
X Fur	ther documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed	ST ANTOX.
' Special c 'A' decuments 'E' earlier 't' decuments 'C' decuments 'O' decuments 'O' decuments 'O' decuments 'P' decuments	nent defining the general state of the art which is not stored to be of particular relevance or document but published on or after the infernational data mark which may throw doubts on priority claim(s) or his crad to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) ment referring to an oral disclosure, use. exhibition or interests ment published prior to the international filing date but than the priority date claimed.	To later document published after the interpretation or proofly date and not in conflict with cled to understand the principle or the envention. "X" document of particular relevance; the carried be considered soviel or cannor muche an inventive stop when the driving of the carried be considered to involve an indocument of particular relevance; the carried be considered to involve an indocument is combined with one or in ments, such combination being obvious the est. "&" document member of the same patent. Date of making of the international se	the application but sony underlying the citamed invention to considered to comment is taken atone claimed invention exempt in the person should be person stollard tamely
	14 February 2000	1 3 13 10	
Name and	I making address of the ISA European Patent Office, P B. 5818 Patentiaan 2 Nt. – 2280 HV Rijewsk Tel. (–31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nt. Fax: (–31–70) 340–3016	Authorized officer A. Jakobs	

Form PCT ISA-210 (second sheet) (July 1992)

page 1 of 5

tr stional Application No PCT/AT 99/00093

X	BIANCHI ET AL.: "Inhibition of ribonucleotide reductase by 2'-substituted deoxycytidine analogs: Possible	1,4,6,7
(ribonucleotide reductase by 2'-substituted deoxycytidine analogs: Possible	1,4,6,7
	application in AIDS treatment" PROC. NATL. ACAD. SCI. U.S.A., vol. 91, no. 18, 1994, pages 8403-8407, XP002117871 abstract page 8403, column 1 -column 2, paragraph 4; example 2; table 2 page 8405, column 2, paragraph 3 page 8406, column 2, paragraph 6 -page	
	8407. column 1	
P,X	ALVINO ET AL.: "2'-2'-Difluorodeoxycytidine: In Vitro Effects on Cell-Mediated Immune Response" ANTICANCER RESEARCH, vol. 18, no. 5a, 1998, pages 3597-3602, XP002117872	1-7
•	abstract page 3597, column 1 -column 2, paragraph 4 page 3599, column 1 -page 3601, column 2, paragraph 2	
X	DAIKELER T. ET AL: "The influence of gemcitabine on the CD4/CD8 ratio in patients with solid tumours." ONCOLOGY REPORTS, (1997) 4/3 (561-564)., XP002117873 abstract; table 1 page 562. column 2, paragraph 2 -page 563, column 2, paragraph 4	1-7
X	BORCHMANN P. ET AL: "New drugs in the treatment of Hodgkin's disease." ANNALS OF ONCOLOGY, (1998) 9/SUPPL. 5 (S103-S108)., XP002117874 abstract page 105, column 1, paragraph 3 -column 2, paragraph 2	1,2,4,6, 7
x	CORY ET AL.: "Effects of 2'.2'-Difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) on Wild Type and Variant Mouse Leukemia L1210 Cells." ONCOL. RES., vol. 5, no. 2, 1993, pages 59-63, XP002117875 page 60, column 2, paragraph 3 -page 61, column 2, paragraph 1; figure 1; table 1 abstract	1,2,4-7
	-/	

Form PCT1SA/210 (communition of second sheet) (July 1992)

ts stioned Application No PCT/AT 99/00093

Category '	citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 184 365 A (LILLY CO ELI) 11 June 1986 (1986-06-11) page 39, line 25 -page 46, line 14; claims 1-10; examples 1-7; tables 1-3	1,2,4-7
X	VON HOFF D.D. ET AL: "Advances in the treatment of patients with pancreatic cancer: Improvement in symptoms and survival time." BRITISH JOURNAL OF CANCER, (1998) 78/SUPPL. 3 (9-13)., XP002117876 abstract; figure 1; table 1	1,2,4,6,
X	BYRD J C ET AL: "Old and new therapies in chronic lymphocytic leukemia: Now is the time for a reassessment of therapeutic goals" SEMINARS IN ONCOLOGY, vol. 25, no. 1, February 1998 (1998–02), pages 65–74, XP002104744 abstract page 70, column 2, paragraph 3 -page 71, column 1, paragraph 1	1,2,4-7
X	MICHAEL M. ET AL: "Clinical experience with gemcitabine in pancreatic carcinoma." ONCOLOGY, (1997) 11/11 (1615-1622)., XPO02117877 abstract page 1617, column 3, paragraph 5 -page 1618, column 3, paragraph 5	1,2,4-7
X	GANDHI V. ET AL: "Modulation of arabinosylcytosine metabolism during leukemia therapy." ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY, (1995) 370/- (119-124)., XP002117878 page 122, paragraph 4	1,2,4-7
X	GRUNEWALD R ET AL: "Pharmacologically directed design of the dose rate and schedule of 2',2'-difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) administration in leukemia." CANCER RESEARCH, (1990 NOV 1) 50 (21) 6823-6., XP002117879 abstract	1,2,4-7
X		1,2,4-7
	-/	

Form PCT/ISA/210 (commission of second sheet) (July 1992)

page 3 of 5

Inter Tonal Application No PC (/AT 99/00093

Category '	etion) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOTRA ET AL.: "Structure-Activity Relationships of 2'-Deoxy-2',2'-difluoro-L-erythro-pentafur anosyl Nucleosides" J. MED. CHEM., vol. 40, no. 22, 1997, pages 3635-3644, XP002117881 abstract page 3635. column 2, paragraph 2 see scheme 1 figure 1; table 1	1,2,4-7
X	CARMICHAEL J. ET AL.: "Advanced Breast Cancer: Investigational Role of Gemcitabine" EUR. J. CANCER, vol. 33, no. suppl. 1, 1997, pages S27-S30, XP002117882 abstract	1,3
P,X	VANDER ELS, N.J.; MILLER, V.: "Successful treatment of gemcitable toxicity with a brief course of oral corticosteroid therapy" CHEST. vol. 114, no. 6, 1998, pages 1779-1781, XP002117894 page 1779, paragraph 1	10-15
X	EP 0 576 227 A (LILLY CO ELI) 29 December 1993 (1993-12-29) abstract page 2, line 15 -page 5, line 54; examples 1-16: tables 1,2 page 13. line 9 -page 16, line 23; claims 1-10	1,2,4
X	EP 0 328 345 A (LILLY CO ELI) 16 August 1989 (1989-08-16) claims 4,5	1,2,4
x	KOTRA. LAKSHMI P. ET AL: "Structure-Activity Relationships of 2'-Deoxy-2',2'-difluoro-L- erythro-pentofuranosyl Nucleosides" J. MED. CHEM. (1997), 40(22), 3635-3644, XP000867642 abstract page 3635, column 1-2 scheme 2 table 1	1,2,4
	-/	
1	•	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

Int Honal Application No PCT/AT 99/00093

	etion) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	Relevant to claim No.
ategory *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	merevant to dam 140.
X .	XIANG, YUEJUN ET. AL.: "SYNTHESIS AND ANTI-HIV ACTIVITIES OF 2'-DEOXY-2',2''-DIFLOURO-BETA-L-RIBOFURANO SYL-PYRIMIDINE AND PURINE NUCLEOSIDES." BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 5, no. 7, 1995, pages 743-748, XP002130446 scheme 2 abstract; table 1	1,2,4
X	HERTEL, L. W. ET AL: "Synthesis, cytotoxicity and metabolism of the 2',2'-difluoro analogs of deoxyadenosine (dFdA) and deoxyguanosine (dFdG)" NUCLEOSIDES NUCLEOTIDES (1989), VOLUME DATE 1988. 8(5-6), 951-5, XP002130447 scheme 1-2 abstract; figure 1	1,2,4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 8, 19 February 1996 (1996-02-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 75742, ANDIS, SHERRY, ET AL.: "Medicinal chemistry of difluoropurines" XP002130448	1,2,4
X	abstract & ANDIS, SHERRY, ET AL.: "Medicinal chemistry of difluoropurines" SEMIN. ONCOL., vol. 22, no. 4 (suppl. 11), 1995, page 54-60 abstract	1,2,4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 8, 19 February 1996 (1996-02-19) Columbus, Ohio, US; abstract no. 75743, GANDHI, VARSHA ET AL.: "Difluorodeoxyguanosine: Cytotoxicity, Metabolism, and Actions on DNA Synthesis in Human Leukemia Cells." XP002130449	1,2,4
X	abstract & GANDHI, VARSHA ET AL.: "Difluorodeoxyguanosine: Cytotoxicity, Metabolism, and Actions on DNA Synthesis in Human Leukemia Cells." SEMIN. ONCOL., vol. 22, no. 4 (Suppl. 11), 1995, pages 61-67, abstract	1,2,4

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

; ;

International application No.

PCT/AT 99/00093

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This inte	ernational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1.	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
	See supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This Into	ernational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See	e supplemental sheet
	·
1.	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark	on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

International application No. PCT/AT 99/00093

Continued from field I.2

Patent claim nos. 1, 4 relate to a disproportionately high number of possible uses, only a small proportion of which are supported by the description within the meaning of PCT Art. 6 and/or are disclosed in the patent application within the meaning of PCT Art.5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the necessary disclosure to the extent that a meaningful search of the entire scope of protection sought seems impossible. The search was therefore focussed on those parts of the patent claims which are supported and disclosed within the meanings above, i.e. those parts relating to the use of the compounds as a medicament for treating lymphomas (lymphocyte proliferation inhibitor) and as an immunosuppressive for transplantations, and for treating the specifically named diseases in claim no. 4; in relation to the general inventive idea.

The applicant is advised that patent claims or parts of patent claims relating to inventions for which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). As a general rule, the EPO in its capacity as the authority entrusted with the task of carrying out an international preliminary examination will not conduct a preliminary examination for subjects in respect of which no search has been provided. This also applies to cases where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Art. 19) or to cases where the applicant presents new patent claims in keeping with the procedure mentioned in PCT Chapter II.

Form PCT/ISA/210.

International application No. PCT/AT 99/00093

1. Claim nos.: 1-5 (in part), 6-9, 10 (in part), 11, 12, 13 (in part), 14, 15

Use of compounds of formula (I), wherein R1 is substituted cytidine or uridine, in conjunction with the treatment of the diseases cited below, and pharmaceutical compositions containing these compounds or their pharmaceutically acceptable salts and one or more compounds selected from the group comprising cyclosporine A, tacrolimus, mycophenolate mofetil, daclizumab, rapamycin and one or more corticosteroids, and a pharmaceutically acceptable corresponding support, extender or vehicle.

2. Claim nos: 1-5 (in part) 6-9, 10 (in part), 11, 12, 13 (in part), 14, 15

Use of compounds of formula (I), wherein R1 is substituted adenine or guanosine, in conjunction with the treatment of the diseases cited below, and pharmaceutical compositions containing these compounds or their pharmaceutically acceptable salts and one or more compounds selected from the group comprising cyclosporine A, tacrolimus, mycophenolate mofetil, daclizumab, rapamycin and one or more corticosteroids, and a pharmaceutically acceptable corresponding support, extender or vehicle.

Form PCT/ISA/210

Information on patent family members

International Application No
PCT/AT 99/00093

Patent document cited in search report		Publication date		atent family member(s)	Publication date
EP 0345751	Α	13-12-1989	JP	2032093 A	01-02-1990
EP 0184365	A	11-06-1986	AT	92499 T	15-08-1993
			AU	581269 B	16-02-1989
			AU	5055585 A	12-06-1986
			CA	1264738 A	23-01-1990
			CN	1020194 B	31-03-1993
			CY	1806 A	08-09-1995
			DE	3587500 A	09-09-1993
			DE	3587500 T	16-12-1993
			DK	549685 A,B,	05-06-1986
				17765 A	30-08-1990
		•	EG	549547 A	01-08-1987
			ES		
			GR	852858 A	28-03-1986
			HK	113693 A	29-10-1993
			. HN	39188 A,B	28-08-1986
			IE	60328 B	29-06-1994
			IL	77133 A	31-01-1991
•			JP	1912674 C	09-03-1995
		*	JP	6037394 B	18-05-1994
		•	JP	61148193 A	05-07-1986
			KR	8903426 B	20-09-1989
			KR	8903439 B	21-09-1989
			NZ	214364 A	29-11-1988
			PH	23172 A	19-05-1989
			PT	81559 A,B	01-12-1985
			US	5061793 A	29-10-1991
			US	5464826 A	07-11-1995
			ZA	8509008 A	29-07-1987
EP 0576227	Α	29-12-1993	AU	4134793 A	23-12-1993
			BR	9302433 A	11-01-1994
			CA	2098876 A	23 - 12-1993
			CN	1084178 A	23-03-1994
			CZ	9301232 A	16-03-1994
			FI	932868 A	23-12-1993
			HU	64553 A	28-01-1994
			JP	6 056877 A	01-03-1994
			MX	9303709 A	31-05-1994
			NO	932287 A	23-12-1993
,			PL	299412 A	27-12-1993
EP 0328345	Α	16-08-1989	US	4914028 A	03-04-1990
			CA	1339644 A	27-01-1998
•			DE	68922507 D	14-06-1995
			DE	68922507 T	05-10-1995
	_		ES	2071653 T	01-07-1999
		•	JP	1246297 A	02-10-1989
			JP	2744454 B	28-04-1998

Form PCT.ISA/210 (patent family anneal (July 1992)

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00093

A.	KLASSII	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES			
	IPC 6	A61K31/70			
Nac	h der Inter	nationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nation	alen Klassifikation und der IPK		
B.	REÇHER	CHIERTE GEBIETE			
Rec	herchierte	Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikation	onssymbole)		
	IPC 6	A61K			
Rec	herchierte	, aber nicht zum Mindestprüßtoff gehörende Veröffentlich	ungen, soweit diese unter die reche	rchierten G	ebiete fallen
		internationalen Recherche konsultierte elektronische Daten	bank (Name der Datenbank und ev	tl. verwend	ete Suchbegriffe)
		SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		·	
Ka	egorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich un	nter Angabe der in Betracht komme	nden Teile	Betr. Anspruch Nr.
	X	EP 0 345 751 A (MERRELL DOW PHARM 13.December 1989 (1989-12-13) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 1 - Seite 6, Zeil 1-6; Tabelle 1			1,2,4,6,
X	Weitere	Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu en	mehmen	X Siehe A	nhang Patentfamilie
L.	Veröffentlichesonders beiteres Doku- Anmeldedet Veröffentlichen lassen, de Recherchen einem ander Veröffentlich Ausstellung Veröffentlich veröffentlich veröffentlich des seinem auch veröffentlich veröffentlich veröffentlich bestellung veröffentlich veröf	hing, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als bedeutsem anzusehen ist ment, das jedoch erst am oder nach dem internationalen men veröffentlicht worden ist ming, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen meh die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im benicht genamten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus en besonderen (hund angegeben ist (wie ausgeführt) hing, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine oder andere Maßnahmen bezieht	F Spätere Veröffentlichung, die nach dem ir Prioriultsdatum veröffentlicht worden ist sondem nur zum Verwändnis des der Erfider ihr zugnundeliegenden Theorie angegt Veröffentlichung von besonderer Bedeutu allein aufgrund dieser Veröffentlichung n Thigkeit beruhend betrachtet werden Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutt nicht als auf erfinderischer Tätigkeit benu Veröffentlichung mit einer oder mehrerer Verbindung gebracht wird und diese Vertist die Veröffentlichung die Mitglied derselben der Veröffentlichung, die Mitglied derselben	und mit der Au nndung zugrun- oben ist ing; die beansp icht als neu o ang; die beansp hend betrachte a Veröffentlich bindung filr eis	ameldung nicht kollidiert, deliegenden Prinzips oder sruchte Erfindung kann der auf erfinderischer pruchte Erfindung kann 2 werden, werm die ungen dieser Kategorie in sen Pachmann nabeliegend
Da	turn des A	bschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationales	n Recherch	enberichts
	14 F	ebruar 2000	13.03.00		
Nz		stanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter	<u> </u>	
	Ni Te	ropeen Patent Office, P 8, 5818 Patentiaan 2 , 2280 HV Ridmini, L (-31-70) 340-2040, Tx, 31 651 epo n. x (-31-70) 340-3016	A. Jakobs		
Te	lefaxmr.		Telefonnr.		•

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

PCT/AT 99/00093

ategoric*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Na
x	BIANCHI ET AL.: "Inhibition of ribonucleotide reductase by 2'-substituted deoxycytidine analogs: Possible application in AIDS treatment" PROC. NATL. ACAD. SCI. U.S.A., Band 91, no.18, 1994, seite 8403-8407, XP002117871 Zusammenfassung Seite 8403, Spalte 1 - Spalte 2, Abschnitt 4; Beispiele 2; Tabelle 2 Seite 8405, Spalte 2, Abschnitt 3 Seite 8406, Spalte 2, Abschnitt 6 - Seite 8407. Spalte 1	1,4,6,7
P.X	ALVINO ET AL.: "2'-2'-Difluorodeoxycytidine: In Vitro Effects on Cell-Mediated Immune Response" ANTICANCER RESEARCH, Band 18, no. 5a, 1998, Seiten 3597-3602, XP002117872 Zusammenfassung Seite 3597, Spalte 1 - Spalte 2, Abschnitt 4 Seite 3599, Spalte 1 - Seite 3601, Spalte 2, Abschnitt 2	1-7
X	DAIKELER T. ET AL: "The influence of gemcitabine on the CD4/CD8 ratio in patients with solid tumours." ONCOLOGY REPORTS, (1997) 4/3 (561-564) XP002117873 Zusammenfassung; Tabelle 1 Seite 562, Spalte 2, Abschnitt 2 - Seite 563, Spalte 2, Abschnitt 4	1-7
x	BORCHMANN P. ET AL: "New drugs in the treatment of Hodgkin's disease." ANNALS OF ONCOLOGY, (1998) 9/SUPPL. 5 (\$103-\$108)., XP002117874 Zusammenfassung Seite 105, Spalte 1, Abschnitt 3 - Spalte 2, Abschnitt 2	1,2,4,6,
X	CORY ET AL.: "Effects of 2'.2'-Difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) on Wild Type and Variant Mouse Leukemia L1210 Cells." ONCOL. RES., Band 5. no. 2, 1993, Seiten 59-63, XP002117875 Seite 60, Spalte 2, Abschnitt 3 - Seite 61, Spalte 2, Abschnitt 1; Figur 1; Tabelle 1, Zusammenfassung	1,2,4-7

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.			
X	EP 0 184 365 A (LILLY CO ELI) 11.Juni 1986 (1986-06-11) Seite 39, Zeile 25 - Seite 46, Zeile 14; Ansprüche 1-10; Beispiele 1-7; Tabellen 1-3	1,2,4-7			
X	VON HOFF D.D. ET AL: "Advances in the treatment of patients with pancreatic cancer: Improvement in symptoms and survival time." BRITISH JOURNAL OF CANCER, (1998) 78/SUPPL. 3 (9-13)., XP002117876 Zusammenfassung; Figur 1; Tabelle 1	1,2,4,6,			
X	BYRD J C ET AL: "Old and new therapies in chronic lymphocytic leukemia: Now is the time for a reassessment of therapeutic goals" SEMINARS IN ONCOLOGY, Band 25. no. 1, Februar 1998 (1998.02), pages 65-74, XP002104744 abstract Seite 70, Spalte 2, Abschnitt 3 - Seite 71, Spalte 1, Abschnitt 1	1,2,4-7			
x	MICHAEL M. ET AL: "Clinical experience with gemcitabine in pancreatic carcinoma." ONCOLOGY, (1997) 11/11 (1615-1622)., XP002117877 Zusammenfassung Seite 1617, Spalte 3, Abschnitt 5 - Seite 1618, Spalte 3, Abschnitt 5	1,2,4-7			
X :	GANDHI V. ET AL: "Modulation of arabinosylcytosine metabolism during leukemia therapy." ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY, (1995) 370/- (119-124) XP002117878 Seite 122, Abschnitt 4	1,2,4-7			
X	GRUNEWALD R ET AL: "Pharmacologically directed design of the dose rate and schedule of 2',2'-difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) administration in leukemia." CANCER RESEARCH, (1990 NOV 1) 50 (21) 6823-6., XP002117879 Zusammenfassung	1,2,4-7			
X	MALAYERI R ET AL: "Delayed anemia and thrombocytopenia after treatment with gemcitabine 'letter!." JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, (1997 AUG 6) 89 (15) 1164., XP002117880 Seite 1164	1,2,4-7			

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile			
KOTRA ET AL.: "Structure-Activity Relationships of 2'-Deoxy-2',2'-difluoro-L-erythro-pentafur anosyl Nucleosides" J. MED. CHEM., Band 40, no. 22, 1997, Seiten 3635-3644, XP002117881 Zusammenfassung, Seite 3635, Spalte 2, Abschnitt 2, Seihe Schema 1, Figur 1; Tabelle 1			
CARMICHAEL J. ET AL.: "Advanced Breast Cancer: Investigational Role of Gemcitabine" EUR. J. CANCER. Band 33, no Zusatz 1, 1997, Seiten S27-S30, XP0021178B2 Zusammenfassung	1,3		
VANDER ELS, N.J.; MILLER, V.: "Successful treatment of gemcitable toxicity with a brief course of oral corticosteroid therapy" CHEST. Band 114, no.6, 1998, Seiten 1779-1781, XP002117894 Seite 1779, Abschnitt 1	10-15		
EP 0 576 227 A (LILLY CO ELI) 29 December 1993 (1993-12-29) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 15 - Seite 5, Zeile 54; Beispiele 1-16; tabellen 1,2 Seite 13, Zeile 9 - Seite 16, Zeile 23; Ansprüche 1-10	1,2,4		
EP 0 328 345 A (LILLY CO ELI) 16. August 1989(1989-08-16) Ansprüche 4,5	1,2,4		
KOTRA. LAKSHMI P. ET AL: "Structure-Activity Relationships of 2'-Deoxy-2',2'-difluoro-L- erythro-pentofuranosyl Nucleosides" J. MED. CHEM. (1997), 40(22), 3635-3644. XP000867642 Zusammenfassung Seite 3635, Spalte 1 und 2 Schema 2 Tabelle 1	1,2,4		
	KOTRA ET AL.: "Structure-Activity Relationships of 2'-Deoxy-2', 2'-difluoro-L-erythro-pentafur anosyl Nucleosides" J. MED. CHEM. Band 40, no. 22, 1997, Seiten 3635-3644, XPO02117881 ZUsammenfassung, Seite 3635, Spalte 2, Abschnitt 2, Seihe Schema 1, Figur 1; Tabelle 1 CARMICHAEL J. ET AL.: "Advanced Breast Cancer: Investigational Role of Gemcitabine" EUR. J. CANCER. Band 33, no Zusatz 1, 1997, Seiten S27-S30, XPO02117882 ZUsammenfassung VANDER ELS, N.J.; MILLER, V.: "Successful treatment of gemcitabine toxicity with a brief course of oral corticosteroid therapy" CMEST. Band 114, no.6, 1998, Seiten 1779-1781, XP002117894 Seite 1779, Abschnitt 1 EP 0 576 227 A (LILLY CO ELI) 29 December 1993 (1993-12-29) ZUsammenfassung Seite 2, Zeile 15 - Seite 5, Zeile 54; Beispiele 1-16; tabellen 1,2 Seite 13, Zeile 9 - Seite 16, Zeile 23; Ansprüche 1-10 EP 0 328 345 A (LILLY CO ELI) 16. August 1989(1989-08-16) Ansprüche 4,5 KOTRA. LAKSHMI P. ET AL: "Structure-Activity Relationships of 2'-Deoxy-2', 2'-diffluoro-L- erythro-pentofuranosyl Nucleosides" J. MED. CHEM. (1997), 40(22), 3635-3644. XP000867642 Zusammenfassung Seite 3635, Spalte 1 und 2 Schema 2 Tabelle 1		

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

PCT/AT 99/00093

X	XIANG, YUEJUN ET. AL.: "SYNTHESIS AND ANTI-HIV ACTIVITIES OF 2'-DEOXY-2',2''-DIFLOURO-BETA-L-RIBOFURANO SYL-PYRIMIDINE AND PURINE NUCLEOSIDES." BIOORG. MED. CHEM. LETT., Band 5, no.7, 1995, Seiten 743-748, XP002130446 Schema 2 Zusammenfassung; Tabelle 1	1,2,4
X	HERTEL, L. W. ET AL: "Synthesis, cytotoxicity and metabolism of the 2',2'-difluoro analogs of deoxyadenosine (dFdA) and deoxyguanosine (dFdG)" NUCLEOSIDES NUCLEOTIDES (1989), VOLUME DATE 1988. 8(5-6), 951-5, XP002130447 Schema 1 und 2 Zusammenfassung; Figu 1	1,2,4
x	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 124, no.8 19. Februar 1996 (1996.02.19) Columbus. Ohio. US: Zusammenfassung no 75742, ANDIS, SHERRY, ET AL.: "Medicinal chemistry of difluoropurines" XP002130448	1,2,4
X	Zusammenfassung & ANDIS, SHERRY, ET AL.: "Medicinal chemistry of difluoropurines" SEMIN. ONCOL., Band 22, no 4 (Zusatz 11), 1995, Seiten 54-60 Zusammenfassung	1,2,4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 8, 19. Februar 1996 (1996.02.19) Columbus, Ohio, US; Zusammenfassung no. 75743, GANDHI, VARSHA ET AL.: "Difluorodeoxyguanosine: Cytotoxicity, Metabolism, and Actions on DNA Synthesis in Human Leukemia Cells." XP002130449	1.2.4
X	Zusammenfassung & GANDHI, VARSHA ET AL.: "Difluorodeoxyguanosine: Cytotoxicity, Metabolism, and Actions on DNA Synthesis in Human Leukemia Cells." SEMIN. ONCOL., Band 22, no.4 (Zusatz 11), 1995, Seiten 61-67, Zusammenfassung	1,2,4

...ternationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00093

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
Ansprüche Nr. Weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich Weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
Siene Zusatzbiatt Wellere Andaben Politishter
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält: Siebe Zusatzblatt
Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. Ansprüche Nr.
Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbencht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs X Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezanlt. Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Slatt 1 (1))(Juli 1998)

Internationales Aktenzeichen PCT/AT 99 /00093

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1,4 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verwendungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verwendung der Verbindungen als Medikament zur Behandlung vom Lymphom (Lymphozytenproliferationsinhibitor) und Immunosuppressivum bei Transplantationen, der in Anspruch 4 spezifisch genannten Krankheiten, und der allgemeinen Idee die der Anmeldung unterliegt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

BNSDOCID: <WO 9952514A3_f >

Internationales Aktenzeichen PCT/ AT 99/00093

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

1. Ansprüche: 1-5 (teilweise), 6-9,10 (teilweise), 11,12,13 (teilweise),14,15

Verwendung von Verbindungen der Formal I worin R1 substituiertes Cytidin oder Uridin ist, im Zusammenhang mit der behandlung untengennanter Krankheiten sowie pharmazeutische Zusammenstellungen, die diese Verbindungen oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze, und eines oder mehrere Verbindungen die aus der Gruppe bestehend aus Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) ausgewählt sind, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, einem Streckmittel oder ein Vehikel dafür enthalten.

2. Ansprüche: 1-5 (teilweise), 6-9, 10 (teilweise), 11,12,13 (teilweise),14,15

Verwendung von Verbindungen der Formel i worin Rl substituiertes Adenin oder Guanosin ist, im Zusammenhang mit der Behandlung untengennanter Krankheiten sowie pharmazeutische Zusammenstellungen, die diese Verbindungen oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze, und eines oder mehrere Verbindungen die aus der Gruppe bestehend aus Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) ausgewählt sind, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, einem Streckmittel oder ein Vehikel dafür enthalten.

BNSDOCID: <WO_____9952514A3_I_>

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/AT 99/00093

Im Recherchenbericht eführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0345751	Α	13-12-1989	, JP	2032093 A	01-02-1990
EP 0184365	A	11-06-1986	AT	92499 T	15-08-1993
			AU	581269 B	16-02-1989
			AU	5055585 A	12-06-1986
			CA	1264738 A	23-01-1990
			CN	1020194 B	31-03-1993
			CY	1806 A	08-09-1995
			DE	3587500 A	09-09-1993
			DE	3587500 T	16-12-1993
		•	DK	549685 A,B,	05-06-1986
			EG	17765 A	30-08-1990
			ES	549547 A	01-08-1987
			GR	852858 A	28-03-1986
			HK	113693 A	29-10-1993
			HU IE	39188 A,B	28-08-1986
			IL	60328 B 77133 A	29-06-1994 31-01-1991
			ĴΡ	1912674 C	09-03-1995
			JP	6037394 B	18-05-1994
		•	JP	61148193 A	05-07-1986
			KR	8903426 B	20-09-1989
			KR	8903439 B	21-09-1989
•			NZ	214364 A	29-11-1988
			PH	23172 A	19-05-1989
			PT	81559 A,B	01-12-1985
			US	5061793 A	29-10-1991
			US	5464826 A	07-11-1995
****	~~~~		ZA	8509008 A	29-07-1987
EP 0576227	Α	29-12-1993	AU	4134793 A	23-12-1993
		•	BR	9302433 A	11-01-1994
			CA	2098876 A	23-12-1993
			CN	1084178 A	23-03-1994
			CZ FI	9301232 A	16-03-1994
			ΗŪ	932868 A 64553 A	23-12-1993 28 - 01-1994
			JP	6056877 A	01-03-1994
			MX	9303709 A	31-05-1994
			NO	932287 A	23-12-1993
			PL	299412 A	27-12-1993
EP 0328345	Α	16-08-1989	US	4914028 A	03-04-1990
			CA	1339644 A	27-01-1998
•			DE	68922507 D	14-06-1995
			DE	68 922507 T	05-10-1995
			ES	2071653 T	01-07-1995
			JP	1246297 A	02-10-1989
			JP	2744454 B	28-04-1998
	•			•	·

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)